doi:10.11659/jjssx.09E020092

·临床报道·

甲状腺内胸腺癌临床病理学分析

刘 颖[1],郭海龙[2],景洪标[3] (1.河南科技大学附属三门峡市中心医院病理科,河南 三门峡 472000;2.乐陵市人民医院病理科,山东 乐陵 253600;3.山东第一医科大学附属山东省肿瘤医院病理科,山东 济南 250117)

[摘 要] **目的** 探讨甲状腺内胸腺癌(ITTC)的临床病理学特征、免疫表型和预后。**方法** 回顾性分析ITTC患者的临床资料,包括一般临床资料、大体检查、组织学特征、免疫表型及EB病毒编码的小mRNA(EBER)原位杂交检测情况。**结果** 纳入的9例患者肿瘤均为单发性病变,呈结节状。镜下可见肿瘤内大小不等的实性巢状、梁状结构,被间质致密的纤维组织分割成小叶状结构。肿瘤细胞呈多角形或短梭形,细胞界限不清。细胞质淡红染,细胞核圆形或卵圆形,空泡状,核仁明显。9例患者肿瘤均弥漫高表达CKAE1/AE3和CK5/6,不同程度表达CD5(弥漫表达或片状表达),8例患者表达CD117。5例患者肿瘤标本行EBER原位杂交检测,结果均为阴性。随访期间,1例患者失访;其余患者随访9~91个月,仅2例发生复发或转移。**结论** ITTC是一种罕见的甲状腺低度恶性肿瘤,具有独特的组织病理学特征和免疫表型,预后较好。CD5和CD117可作为ITTC诊断和鉴别诊断的标记物。

[关键词] 甲状腺;胸腺;肿瘤;癌;甲状腺内胸腺癌

[中图分类号] R736.1 [文献标识码] A [收稿日期] 2020-09-21

Clinicopathologic analysis of intrathyroid thymic carcinoma

LIU Ying[1], GUO Hai-long[2], JING Hong-biao[3] (1. Department of Pathology, Sanmenxia Central Hospital Affiliated to Henan University of Science and Technology, Sanmenxia Henan 472000, China; 2. Department of Pathology, Leling People's Hospital, Leling Shandong 253600, China; 3. Department of Pathology, Shandong Cancer Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan Shandong 250117, China)

Abstract: Objective To investigate the clinicopathological characteristics, immunophenotype, and prognosis of patients with intrathyroid thymic carcinoma (ITTC). **Methods** The clinical data of 9 cases with ITTC were retrospectively analyzed, including general clinical data, gross examination, histological features, immunophenotype and EBV-encoded small RNA(EBER) in situ hybridization. **Results** All of 9 cases had single lesions and nodular. Microscopically, the solid nest-like and beam-like structures with different sizes could be seen in the tumor, which were divided into lobular structures by dense interstitial fibrous tissues. The neoplastic cells were polygonal or short spindle shaped, and the cell boundaries were not well defined. The cytoplasm was reddish, the nucleus was round or ovoid, and the nucleolus was obvious. The diffusely high expression of CKAE1/AE3 and CK5/6 of tumors were found in 9 patients, with expression of CD5 in varying degrees (diffuse expression or fragmental expression), and the expression of CD117 were found in 8 patients. The tumor EBER in situ hybridization test results of 5 patients tested were all negative. During the follow-up, 1 patient was lost to follow-up. Other patients were followed up for 9 to 91 months, and only 2 cases had recurrence or metastasis. **Conclusion** ITTC is a rare low-grade tumor of thyroid with distinct histopathological features, immunophenotype and good prognosis. CD5 and CD117 can be makers for the diagnosis and differential diagnosis of ITTC.

Keywords: thyroid; thymus; tumor; carcinoma; intrathyroid thymic carcinoma

甲状腺内胸腺癌(intrathyroid thymic carcinoma, ITTC)是一种罕见的显示胸腺上皮分化的甲状腺癌,是与甲状腺内异位性胸腺瘤相对应的恶性肿瘤[1]。由于ITTC患病率低,加之形态学类似于甲状腺原发性鳞状细胞癌、低分化癌、未分化癌等,极易被误诊。本研究收集9例ITTC患者的临床资料,分析其临床病理学特征、免疫表型,以期为ITTC临床鉴别诊断提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析河南科技大学附属三门峡市中心医院、山东第一医科大学附属山东省肿瘤医院、乐陵市人民医院病理科2010年1月至2019年10月收治的ITTC患者的临床资料,包括患者的一般临床资料、大体检查、组织学特征、免疫表型和EB病毒编码的小mRNA(Epstein-Barr virus-encoded small RNAs, EBER)原位杂交检测情况。诊断标准参照2017年WHO ITTC的标准[1]。

1.2 方法

手术切除标本均经4%中性缓冲甲醛液充分固定,常规梯度酒精脱水,石蜡包埋,制作4 μm厚切片,分别行苏木素—伊红(hematoxylin and eosom, HE)染色、免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)染色、

EBER 原位杂交检测、光学显微镜观察。IHC 所用一抗包括 CD5、CD117、CD20、CD3、TDT、P63、CKAE1/AE3、CK5/6、CK7、TTF-1、TG、calcinotin、Bcl-2、CD56、Syn、CgA、Ki-67。IHC 染色采用 LSAB 法,DAB 显色。上述一抗、IHC 染色试剂盒和 DAB 显色试剂盒均购于福州迈新技术有限公司。IHC 染色操作按试剂盒说明书进行,设阴性对照和阳性对照。EBER 原位杂交检测所用 RNA 探针(ISH-7001)和检测试剂盒均购自北京中杉金桥生物技术有限公司,操作按试剂盒说明书进行,以已知阳性的鼻咽未分化癌作为阳性对照。

2 结果

2.1 一般临床资料

共检出 9 例 ITTC 患者,其中 7 例患者因查体或自己发现甲状腺肿物就诊,1 例因声音嘶哑就诊,1 例因颈前区触痛就诊;1 例有甲状腺功能亢进病史,经治疗后甲状腺功能恢复正常。术前实验室检查结果显示,9 例患者血清甲状腺球蛋白、促甲状腺激素、甲状腺素、甲状腺过氧化物酶均正常。术前胸部 CT 检查结果显示,9 例患者均未见前上纵隔占位。7 例患者行肿物 + 甲状腺叶全切除术,2 例患者行肿物 + 甲状腺叶次全切除术。9 例患者的临床资料见表 1。

表 1 患者的临床资料

编号	性别	年龄/岁	临床表现	肿瘤直径/cm	淋巴结转移	随访时间/月	结局
1	女	69	甲状腺肿物、声音嘶哑	6.0	有	38	无瘤生存
2	男	57	甲状腺肿物	3.5	无	16	无瘤生存
3	男	56	甲状腺肿物	5.0	无	9	无瘤生存
4	男	27	甲状腺肿物	2.2	无	13	无瘤生存
5	女	48	甲状腺肿物	3.5	无	失访	失访
6	女	44	甲状腺肿物	2.9	无	43	无瘤生存
7	男	30	甲状腺肿物	3.0	无	23	无瘤生存
8	女	51	甲状腺肿物	3.8	有	91	带瘤生存,第 83 个月发现双肺转移
9	男	65	甲状腺肿物、压痛	4.5	有	52	第 43 个月肿瘤复发,死亡

2.2 大体检查

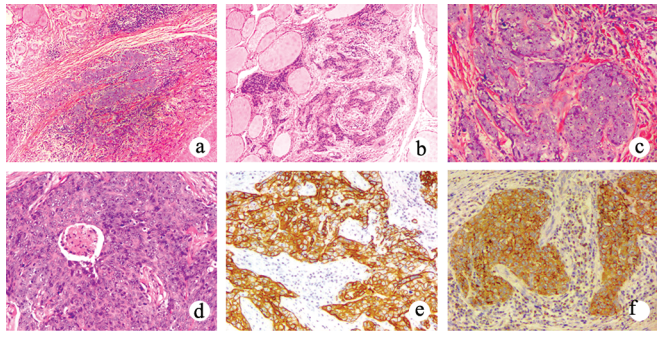
9 例患者肿瘤均为单发性病变,结节状;切面为实性,呈灰黄色、灰红色,质韧、硬;肿瘤直径 2.2 ~ 6.0 cm,平均 3.8 cm;肿瘤无包膜,和甲状腺组织间有清楚的界限(图 1a)。2 例患者肿瘤侵犯甲状腺被膜,其余患者肿瘤未见甲状腺被膜侵犯。

2.3 组织学特征

肿瘤界限清楚,主要呈推挤性生长,局部可见肿瘤在甲状腺组织间浸润(图 1a、b)。镜下可见肿瘤内大小不等的实性巢状、梁状结构,被间质致密的纤维组织分割成不规则的小叶状结构。肿瘤细胞呈多角形或短梭形,细胞界限不清。细胞质淡红染,细胞核圆形或卵圆形,空泡状,核仁明显(图 1c)。核分裂象相对少见,每 50 个高倍视野可见 7 ~ 18 个。间质可见丰富的淋巴细胞浸润,未见出血或钙化。2 例患者肿瘤内可见小灶性坏死(图 1d)。3 例患者(编号 1、8、9)肿瘤查见淋巴结转移。

2.4 免疫表型及 EBER 原位杂交检测

9 例患者肿瘤均弥漫高表达 CKAE1/AE3 和 CK5/6(图 1e)、不同程度表达 CD5(弥漫表达或片状表达),见图 1f。8 例患者表达 CD117,6 例表达 P63,5 例表达 Bcl-2,2 例灶状表达 CK7。9 例患者肿瘤均不表达 CD20、CD3、TDT、TTF-1、TG、calcinotin、CD56、Syn、CgA。肿瘤间质可见 $CD20^+$、$CD3^+$、TDT^- 的淋巴细胞,这说明浸润的淋巴细胞为成熟的 B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞。Ki-67 增殖指数为 15% ~ 30%。5 例患者肿瘤标本行 EBER 原位杂交检测,结果均为阴性。



a:肿瘤界限清楚(HE, ×40);b:肿瘤浸润甲状腺组织(HE, ×40);c:肿瘤细胞排列呈巢状(HE, ×100);d:肿瘤中可见坏死(HE, ×100);e:肿瘤细胞弥漫表达 CK5/6(IHC, ×100);f:肿瘤细胞弥漫表达或片状表达 CD5(IHC, ×100)

图 1 ITTC 的组织学特征和免疫表型

3 讨论

ITTC 是一种特殊类型的甲状腺恶性肿瘤,最初由 Miyauchi 等[2]于 1985 年报道,描述为甲状腺内上皮性胸腺瘤(introthyroid epithelial thymoma, ITET),以区别于甲状腺内原发性鳞状细胞癌。Chan 等[3]于 1991 年

又报道了11例该肿瘤,并将其命名为显示胸腺样分化的癌(carcinoma showing thymus-like elements, CASTLE)。2004年第3版WHO肿瘤分类首次将CASTLE作为甲状腺肿瘤的一个特殊类型[4]。2017年第4版WHO肿瘤分类将其命名为ITTC[1]。目前研究认为,ITTC起源于甲状腺内异位胸腺或鳃囊残余。约1.4%手术切除的甲状腺组织内可见异位的胸腺组织,肿瘤细胞中CD5、P63阳性表达,均支持ITTC起源于异位胸腺或鳃囊残余[3,5-6]。

ITTC极为罕见,主要发生于亚洲人群。根据我国人群和日本人群的发病统计资料,ITTC在甲状腺原发性恶性肿瘤中所占比例分别是0.15%(3/2 033)和0.083%(8/9 582)[7-8]。ITTC好发于中年人[5,9]。临床症状和影像学检查无特异性,多表现为颈部缓慢增大的无痛性肿块。肿块压迫喉返神经、气管时,可出现声音嘶哑、呼吸困难等症状。肿块多位于甲状腺下极。超声检查通常显示低回声实性结节,无钙化。甲状腺扫描显示为冷结节。实验室检查通常无特殊发现,甲状腺功能常在正常范围[1]。目前,未见ITTC患者白细胞增多症、粒细胞集落刺激因子升高及副肿瘤综合征的报道[1,5-6]。冯一星等[10]报道11例ITTC患者肿瘤位于中下极或下极,表现为低回声或极低回声结节,甲状腺影像报告和数据系统分类为4a~5。

肉眼观察可见,ITTC为界限清楚的实性结节,无包膜,切面呈灰白色,质硬,局部可见肿瘤侵犯甲状腺组织[1,5]。组织学特点类似于纵隔的胸腺癌,表现为粗大的纤维结缔组织分割肿瘤细胞巢呈分叶状结构、间质丰富的淋巴细胞浸润。肿瘤细胞呈多边形、梭形,界限不清,常呈合体样。细胞异型性相对较小,核分裂象少见,每10个高倍视野下可见1~3个。肿瘤内未见乳头状结构及滤泡结构。免疫组化结果显示,肿瘤细胞除表达上皮性标记物(CKAE1/AE3、CK5/6、P63)外,还表达胸腺癌的特异性标记物(CD5、CD117),不表达甲状腺滤泡上皮标记物(TG、TTF-1)及甲状腺滤泡旁细胞标记物(calcitonin)。以上结果进一步证实ITTC起源于胸腺上皮,而不是甲状腺滤泡上皮或滤泡旁细胞。同时,上述免疫表型可以与甲状腺原发鳞状细胞癌、低分化癌、未分化癌和髓样癌鉴别,因甲状腺原发鳞状细胞癌、低分化癌、未分化癌和髓样癌均不表达CD5及CD117。另外,部分病例表达神经内分泌标记物(NSE、Syn、CgA)[5,11]。本文9例ITTC患者均表达CD5,8例表达CD117,均不表达甲状腺滤泡上皮及滤泡旁细胞标记物,也未见神经内分泌标记物表达。

ITTC临床症状和影像学表现不典型,确诊依靠组织病理学诊断。刘霞等[12]认为,对于甲状腺癌,细胞学形态未显示明确的乳头状癌或滤泡性癌分化,癌细胞形态较为一致,呈圆形或椭圆形,染色质空泡状,核仁明显,应考虑ITTC的可能。CD5是诊断ITTC较为敏感和特异的标记物,但相关研究发现尚有18%的病例不表达CD5[13]。因此,对于CD5为阴性的病例,需要结合组织病理学特征联合CD117、CK5/6、P63等标记物进行诊断。

ITTC病因不明,鉴于其主要发生于亚洲人群,推测可能和遗传、种族、环境因素有关。目前未发现ITTC和E病毒(Epstein-Barr virus, EBV)感染有关[1]。本研究5例患者标本行EBER原位杂交检测,结果均显示阴性,未见EBV感染的证据。ITTC是一种低度恶性肿瘤,呈惰性临床经过,治疗首选手术切除,术后辅以放疗或化疗,预后良好,患者5年和10年生存率分别为90%和82%[1,13]。冯一星等[10]随访8例ITTC患者,随访3~74个月,仅2例发生转移[10]。本研究随访结果显示,8例患者随访9~91个月,只有2例患者发生复发或转移,说明ITTC临床进展缓慢,预后较好。

综上,ITTC是一种罕见的显示胸腺上皮分化的甲状腺肿瘤,具有独特的组织病理学特征和免疫表型,生长缓慢,具有较好的预后。CD5和CD117免疫组化标记有助于ITTC的诊断和鉴别诊断。

[参考文献]

[1] Lloyd RV, Osamura RY, Kloppel G, et al. WHO classification of tumours of endocrine organs[M]. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2017: 125-127.

[2] Miyauchi A, Kuma K, Matsuzuka F, et al. Intrathyroidal epithelial thymoma: an entity distinct from is squamous cell carcinoma of the thyroid [J]. World J Surg, 1985, 9(1): 128-135. doi: 10.1007/BF01656263.

[3] Chan JK, Rosai J. Tumors of the neck showing thymic or related branchial pouch differentiation: a unifying concept[J]. Hum Pathol, 1991, 22(4): 349-367. doi: 10.1016/0046-8177(91)90083-2.

[4] Delellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, et al. WHO classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs[M]. 3rd ed. Lyon: IARC Press, 2004: 96-97.

[5] Kakudo K, Bai Y, Ozaki T, et al. Intrathyroid epithelial thymoma(ITET) and carcinoma showing thymus-like differentiation (CASTLE). CD5-positive neoplasms mimicking squamous cell carcinoma of the thyroid [J]. Histol Histopathol, 2013, 28(5): 543-556. doi: 10.14670/HH-28.543.

[6] Damiani S, Filotico M, Eusebi V. Carcinoma of the thyroid showing thymoma-like features[J]. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol, 1991, 418(5): 463-466. doi: 10.1007/BF01605934.

[7] Chow SM, Chan JK, Tse LL, et al. Carcinoma showing thymus-like element (CASTLE) of thyroid: combined modality treatment in 3 patients with locally advanced disease[J]. Eur J Surg Oncol, 2007, 33(1): 83-85. doi: 10.1016/j.ejso.2006.09.016.

doi:10.11659/jjssx.12E020048

·综 述·

心肺联合超声在新冠肺炎中的诊断价值

周 睿,计晓娟 (重庆医科大学附属儿童医院超声科/儿童发育疾病研究教育部重点实验室/国家儿童健康与疾病临床医学研究中心/儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地/儿童感染免疫重庆市重点实验室,重庆 400014)

[摘 要] 新型冠状病毒(SARS-CoV-2)可引起心肺病变,导致新冠肺炎(COVID-19),且传播速度快,感染率及致死率高。超声能快速、便捷地判断肺部病变,了解心脏结构、功能和血流动力学信息,心肺联合超声可对新型冠状病毒肺炎患者进行诊断,指导临床诊治、判断疗效以及评估预后。本文就心肺联合超声在新冠肺炎中的应用进行综述,以期为新冠肺炎的诊治提供参考。

[关键词] 新型冠状病毒肺炎;肺部超声;超声心动图;远程超声

[中图分类号] R445.1 [文献标识码] A [收稿日期] 2020-12-11

Diagnostic value of echocardiography combined lung ultrasound in COVID-19

ZHOU Rui, JI Xiao-juan (Department of Ultrasound, Children's Hospital of Chongqing Medical University/Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders/National Clinical Research Center for Child Health and Disorders/China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders/Chongqing Key Laboratory of Child Infectionand Immunity, Chongqing 400014, China)

Abstract: Novel coronavirus(SARS-CoV-2) can cause cardiopulmonary disease and lead to COVID-19, which has high transmission speed, infection rate and mortality rate. Ultrasound can quickly and conveniently identify the lung lesions, and obtain the information about heart structure, function and hemodynamics. Echocardiography combined lung ultrasound can be used in diagnosis of COVID-19 patients, and guide the clinical diagnosis and treatment, evaluate the efficacy and the prognosis. In this paper, the application of echocardiography combined lung ultrasound in diagnosis of COVID-19 was reviewed in order to provide reference in the clinic.

Keywords: COVID-19; lung ultrasound; echocardiography; remote ultrasound

严重急性呼吸综合征冠状病毒2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)感染引起的肺炎称为新型冠状病毒肺炎(corona virus disease 2019, COVID-19),简称新冠肺炎,属乙类传染病,致死率高[1]。COVID-19的诊断金标准是SARS-CoV-2核酸检测呈阳性[2],胸部高分辨率CT(high-resolution computed tomography, HRCT)是其早期筛查和诊断的主要手段,但HRCT具有放射性,且床旁检查受限[3]。在危急重症患者的处理中,心肺超声能快速、便捷地判断肺部病变,心脏结构、功能和血流动力学信息,从而指导临床诊治、判断疗效以及评估预后。本文就心肺联合超声在新冠肺炎中的应用作如下综述,为新冠肺炎的诊断和治疗提供参考。

[基金项目] 中国博士后基金特别资助项目(2018T110949);重庆市人力资源和社会保障局留学回国创新项目(cx2019065);重庆市研究生教育教学改革研究项目(yjg193054)

[通信作者] 计晓娟,E-mail:jixiaojuan2003@163.com

[8] Kakudo K, Bai Y, Katayama S, et al. Classification of follicular cell tumors of the thyroid gland: analysis involving Japanese patients from one institute[J]. Pathol Int, 2009, 59(6): 359-367. doi: 10.1111/j.1440-1827.2009.02378.x.

[9] 王强修,张 珂,林晓燕,等.甲状腺显示胸腺样分化的癌的诊治进展[J].中华临床医师杂志(电子版),2013,7(3):1184-1185. doi:10.3877/cma.j.issn.1674.0785.2013.03.056.

[10] 冯一星,张 晟.甲状腺内胸腺癌声像图特征及临床病理特点分析[J].中华超声影像学杂志,2019,28(3):241-245. doi:10.3760/cma.j.issn.1004-4477.2019.03.010.

[11] 王艳芬,刘 标,时姗姗,等.甲状腺显示胸腺样分化的癌9例免疫组化与超微病理研究[J].诊断病理学杂志,2016,23(1):10-14. doi:10.3969/j.issn.1007-8096.2016.01.003.

[12] 刘 霞,哈德提·别克米托夫,张 巍,等.甲状腺显示胸腺样分化癌的临床病理学分析[J].中华病理学杂志,2011,40(2):89-93. doi:10.3760/cma.j.issn.0529-5807.201 1.02.005.

[13] Ito Y, Miyauchi A, Nakamura Y, et al. Clinicopathologic significance of intrathyroidal thymoma/carcinoma showing thymus-like differentiation [J]. Am J Clin Pathol, 2007, 127(2): 230-236. doi: 10.1309/VM7E52B6U9Q729DQ.

(编辑:杨 颖)